Aus dem Institut für klinische Pharmakologie, Berlin-Friedenau.
Leiter: Doz. Dr. H. Seel.

Pharmakologische Untersuchungen über Cichorium Intybus L., Zichorie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Helmut Ploese
aus Berlin.

Tag der Promotion: 13. April 1940

Rudolph Pfau, Buchdruckerei und Verlagsanstalt, Berlin NW 7

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. K r e u z
Referent: Doz. Dr. S e e l
Korreferent: Prof. Dr. H e u b n e r.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Cichorium intybus L., die Zichorie oder Wegwarte, zählt zur Klasse der Korbblütler. Als zähe, ausdauernde Pflanze von sparrigästigem Wuchs, mit hellblauen, mitunter rosaroten oder weißen Blüten, langen fleischigen Blättern und einer langen spindelförmigen fleischigen Wurzel kann sie eine Höhe bis zu 1,50 m erreichen. Sie kommt vor in Europa — bis hoch hinauf in den Norden —, in Rußland, Nordafrika und Vorderasien und wächst vorzugsweise an Weg- und Straßenrändern, auf brachliegenden und unbebauten Plätzen; auch auf Lehmboden gedeiht sie sehr gut.

Das blühende Kraut wird von Juli bis September, die Wurzel im September und Oktober gesammelt. Während viele Zichorienarten als Salat- und Gemüsepflanzen verwertet werden, wie z. B. die Endivie (Cichorium endivia L.) oder die Chicorée in den romanischen Ländern, ist die Zichorie in weiten Kreisen als Kaffee-Ersatzmittel bekannt geworden. In diesem Zusammenhang wird sie das erstemal um 1600 erwähnt; Friedrich der Große ließ sie dann planmäßig anbauen, und die Kontinentalsperre zur Zeit Napoleons bewirkte eine weitere Verbreitung der Zichorie als Kaffee-Ersatz. Vor dem Kriege wurden in Deutschland etwa 10 000 ha angebaut.

1. *Geschichtlicher Rückblick.*

Als Heilpflanze ist die Zichorie nur wenig bekannt. Und doch findet man schon im Altertum Angaben über die Verwendung der Zichorie bei verschiedenen Erkrankungen. Aufzeichnungen von Theophrast, Dioskurides, Plinius (1), berichten, daß die Aegypter diese Pflanze als magenstärkendes Gemüse, ferner bei Augenleiden sowie als Gegenmittel bei Vergiftungen genommen haben. Im alten Griechenland wurde sie ebenfalls bei Magenleiden, in Salatform als gut wirkendes Antidiarrhoicum und als Gegenmittel bei Skorpionbissen angewendet. Zur Linderung von Herzleiden, Gicht und Augenentzündungen dienten Packungen aus Kraut und Wurzeln; in Salbenform bereitet hatte sie eine besonders gute kühlende Wirkung, worauf auch Hippokrates hinweist. Als

Heil- und Zauberpflanze war sie auch den Germanen bekannt. Im Mittelalter führte sie den Namen „Sonnenwirbel" (lat. Solsequia), weil ihre Blüten immer zur Sonne gerichtet sind. Erst Linné gab ihr den heutigen Namen Cichorium intybus; cichorium entstand aus „kio" = ich gehe und aus „chorion" = der Acker, intybus aus „entomos" = eingeschnitten oder aus „intubus" = in, tubus (Röhre) (2). Paracelsus (3) schilderte die Zichorie in seinen Schriften als schweißtreibendes Mittel und als das beste Mittel gegen die Lepra. Matthiolus (3) beschrieb als erster die Wirkung der Zichorie bei Lebererkrankungen, ferner bei Diarrhoe, Fieber und Appetitlosigkeit, äußerlich bei hitzigen Geschwüren, Podagra und Kopfschmerzen. Später wiesen dann Lonicerus (3) und vor allem v. Haller (3) auf die Leberwirkung hin; und zwar berichtet v. Haller, daß er bei Anwendung von Zichorie eine galletreibende Wirkung gefunden habe. Das trifft auch nach neueren Untersuchungen von Grabe und Heide (4) aus dem Jahre 1934 zu; jedoch sei die Wirkung nicht so groß, daß man daraus einen therapeutischen Nutzen ziehen könne. v. Haller beschreibt die Zichorie auch noch als Diuretikum sowie als Blutreinigungsmittel bei Skorbut und als Mittel gegen Hautkrankheiten. Osiander (3) gelang es, eine Stärkung der erschlafften Geburtswege nach Versiegen des Lochialflusses herbeizuführen. — Weiterhin wird die Zichorie auch als Mittel gegen Krampfwehen und Nachwehen, gegen Erbrechen im Schlaf, als Adstringens sowie als Taenifugium für Kinder beschrieben. Längerer Genuß von Zichorienkaffee soll angeblich die Bildung von Hämorrhoiden und Varizen durch nachteilig wirkende Substanzen der Wurzeln auf den Gefäßtonus hervorrufen; nach neueren Forschungen treffen jedoch diese Schädigungen nicht zu. Von Leclerc (5) und Inverni (5) wird die leicht abführende Wirkung der Zichorie gerühmt, die auch an anderen Stellen angeführt ist: bei Osiander und in der British flora medica (6); letztere beschreibt Zichoriensyrup als ein Abführmittel für Kinder.

Dieser geschichtliche Rückblick über die Zichorie als Heilpflanze läßt erkennen, daß die besten Wirkungen in der Hauptsache bei Magen-Darmerkrankungen, bei Lebererkrankungen und bei Hautkrankheiten beobachtet wurden.

Die Zichorie wird heute als frischer Preßsaft aus Kraut und Wurzeln sowie als Dekokt angewandt. Kneipp (7) gibt an, daß die Pflanze sich zur Beseitigung von Magenverschleimungen, zum Abführen überflüssiger Galle, zur Reinigung von Leber, Milz und

Nieren eigne. Ferner macht er bei Magendrücken und schmerzhaften Entzündungen Umschläge aus heißen, abgebrühten, in ein Tuch gehüllten Wegwartkräutern und -blüten. Bei Gliederatrophie verordnet er Wegwartspiritus. Kahnt (8) verwendet die Zichorie bei Magenkatarrhen, Katarrhen der Luftwege, bei Magen-Darmerschlaffung, Stauung in der Leber und Gelbsucht, bei Skorbut und äußerlich bei Hautausschlägen, Furunkeln und Karbunkeln. Bohn (9) verordnet die Zichorie auch als Lebermittel; durch die Anregung der Leberzelltätigkeit soll aber auch die Verdauung gefördert werden.

Nach einer Zusammenstellung im Lehrbuch der biologischen Heilmittel von Madaus wird die Zichorie heute verordnet bei

Leberleiden (46,7%)
Milzleiden (16,9%)
Magenleiden (16,9%)
Nephropathien (10,4%)
Hypochondrie, Hysterie (9,0%)

2. *Bestandteile von Cichorium intybus.*

Bei der Analyse der einzelnen Bestandteile (10) der Pflanze wurden in den Blättern Inulin, Lävulose, Cholin und 20 bis 25 mg% Eisen gefunden.

Die Blüten enthalten außer einer Oxydase noch das Glukosid Cichorin ($C_{32}H_{34}O_{19}$ + 4½ H_2O) und Cichorigenin. Das Cichorin wird in d-Glukose und Cichorigenin ($C_9H_6O_4$) gespalten. Der Milchsaft in den Stengeln enthält einen Bitterstoff Lactucin ($C_{18}H_{20}O_6$), Kautschuk, Mannit, Invertzucker, Kaliumtetraoxalat und Kaliumoxalat.

Die Analyse der Wurzel (11) ergibt einen hohen Gehalt an Inulin, der bei der frischen Wurzel 11—19%, bei der getrockneten Wurzel zwischen 55% und 68% betragen kann. Von den 16—17% Gesamtzucker in der Wurzel sind 10,5% Lävulose, 4,7% reduzierende Zucker und 1,5% Saccharose. Außerdem wurden noch festgestellt: Lävulin, Mannan, fettes Oel, Invertin, Inulo-Koagulase, Arginin, Cholin, Alloxurbasen und ein amorpher Bitterstoff mit Namen Intybin. Der Aschegehalt der Wurzel beträgt etwa 5,6%; er vermindert sich im Laufe der Entwicklung der Pflanze auf etwa 3%. Die Asche enthält u. a. auch noch Thallium.

Die frische Wurzel setzt sich zusammen (12) aus 75,69% Wasser, 1,01% stickstoffhaltiger Substanz, 0,49% Fett, 3,44% Zucker, 17,62% stickstoffreien Extraktstoffen einschließlich Inulin, 0,97% Holzfaser und 0,78% Asche. Die Trockensubstanz der Wurzel enthält 4,18% stickstoffhaltige Substanz, 14,97% Zucker und 71,96% stickstoffreie Extraktivstoffe einschließlich Inulin.

Der Arsengehalt der Zichorie beträgt 0,01 g As auf 100,0 g Substanz.

Charakteristisch für die Zichorie, wie für fast alle Kompositen, ist der hohe Inulingehalt. Das Inulin bildet sich wahrscheinlich aus niederen Zuckerarten durch Kondensation längs des Stammes oder gar erst in den Knollen. Mit fortschreitender Entwicklung zeigt die Zichorienwurzel eine ständige Anreicherung von Inulin und parallel damit laufend eine Abnahme des reduzierenden Zuckers, bis schließlich nach Erreichen eines bestimmten Maximalgehaltes auch die Zuckermenge wieder ansteigt (13). Temperaturveränderungen haben auf den Inulingehalt der Zichorie folgenden Einfluß (14): wenn Zichorienwurzeln einige Zeit bei einer Temperatur, die knapp über dem Gefrierpunkt des Wassers liegt, gehalten werden, so erfolgt eine erhebliche Abnahme des Inulins und eine Zunahme der Lävulose; werden die Wurzeln wieder in normale Temperaturen gebracht, dann ist der Zuckerwert nach kurzer Zeit normal, der Inulingehalt jedoch gleich geblieben.

Wegen der Bedeutung des Inulins in der Diabetestherapie soll darauf näher eingegangen werden.

Inulin ist in einer großen Anzahl von Pflanzen zu finden, weil es dort an Stelle von Stärke oder als Reservepolysaccharid vorkommt. Von den inulinreichen Pflanzen, die außer der Zichorie als wertvolle Diabetikergemüse in Betracht kommen und leider vielfach in Vergessenheit geraten sind, seien noch genannt: echter Alant, Artischocke, Dahlienknollen, Goldwurz, Haferwurz, Helianthusknollen, große Klette, Löwenzahn, Schwarzwurz, Sommerling, Sonnenblume, Topinambur, Wiesenbocksbart (15). Außerdem ist Inulin in den meisten Kompositen und in vielen Pflanzen der ihnen nahestehenden Familien (Violazeen und Kampanulazeen) zu finden (16).

Zur Reindarstellung von Inulin werden Knollen zerrrieben und in Gegenwart von etwas Kreide und gleichem Vol. H_2O gekocht, das Filtrat mit Bleiazetat gefällt und die entbleite Flüssigkeit auf

60 Vol./% Alkohol gebracht; hierauf fällt Rohinulin aus, das in Inulinbaryum übergeführt wird, um es von den reduzierenden Bestandteilen zu trennen. Nach Turbinieren mit Kohlensäure und Alkoholbehandlung scheidet sich reines Inulin aus (17). Das aus den Pflanzen gewonnene Inulin ist nicht von einheitlicher Natur; es enthält größere oder kleinere Mengen von sogenannten Inuliden, die eine geringere Drehung, ein geringeres Molekulargewicht und eine größere Wasserlöslichkeit als das Inulin haben (18). Im Durchschnitt werden aus 200 Pfund Zichorienwurzeln nach einem amerikanischen Patentverfahren 25 Pfund Inulin gewonnen. Nach Pringsheim (19) und Irvine (20) ist Inulin eine Anhydrotrifruktose. Es ist in kaltem Wasser schwer löslich, in warmem Wasser leichtlöslich und in Alkohol unlöslich (21). Fehlingsche Lösung wird nicht von Inulin reduziert, jedoch ammoniakalische Silberlösung oder Goldchlorid. Der Inulinnachweis wird mit Pyrogallol- oder Resorzinsalzsäure geführt, wobei nach kurzem Erwärmen eine violettrote bzw. zinnoberrote Färbung auftritt. Allerdings ist dazu eine Vorbehandlung des Inulins notwendig, die bis zu zehn Wochen dauert und in der Hauptsache zur Härtung des Inulins dient.

Wenn mit Hilfe chemischer oder biologischer Methoden Inulin aufgespalten wird, entsteht immer Fruktose. Auffallend ist die leichte Hydrolisierung durch Säuren, die auch nach 40stündigem Erhitzen bei 100° bis 120° eintritt. Beim Rösten der Zichorienwurzel zur Herstellung von Zichorienkaffee geht ein Teil des Inulins in Fruktose und Karamel über. Wenn Sonnenlicht in Gegenwart von Eisensalzen auf eine wässerige Inulinlösung einwirkt, bildet sich auch Fruktose neben einer geringen Menge Ozon (22).

Bakterien und Schimmelpilze spalten Inulin durch Enzymwirkung auf. Die Inulase von Aspergillus niger spaltet das Inulin zu Stoffen, die das Drehungsvermögen von d-Fruktose zeigen (23). Wirkt der Pankreassaft einer Schneckenart (Helix pomatia) ein, dann entsteht die Fruktose durch Hydrolyse (24).

Inulin kann auch nach einem physiologischen Verfahren direkt in der Pflanze verzuckert werden (25): Topinamburknollen mit einem ursprünglichen Gehalt von 29% Inulin und 3% Zucker zeigten nach der Behandlung einen Gehalt von 6% Inulin und 26% Zucker.

Die Aufnahme in den Organismus ist bei den einzelnen Applikationsarten verschieden (26). Nach intravenöser Injektion erscheint

es unverändert wieder im Harn und nach intraperitonealer Injektion am Kaninchen wird ein geringer Teil resorbiert. Nach subkutaner Injektion erfolgt keine Spaltung durch das Blutplasma. Magensaft vom p_H = 1,77 spaltet Inulin nur langsam. Vermutlich wird durch die kombinierte Wirkung von Magensalzsäure und Darminvertase die Verdauung des Inulins herbeigeführt (27). Versuche an Hunden und Kaninchen bestätigten, daß es sich in keinem Organ aufspaltet außer im Magen und daß diese Aufspaltung bei den höheren Tieren erfolgt. Der Glykogengehalt der Kaninchenleber war in 66% aller Fälle gestiegen, außerdem wurde festgestellt, daß die Pepsinbildung ohne Magensafterregung vermehrt war. Fermente wie Emulsin, Leberenzym, Invertin, Amylase, Ptyalin hatten keinen Einfluß auf Inulin (28).

v. Mehring (29) beobachtete 1908, daß die im Organismus aus Inulin entstehende Fruktose von vielen Diabetikern gut vertragen würde; deshalb ist das Inulin als Nahrungsmittel für Diabetiker und auch für Säuglinge empfohlen worden.

Da — wie aus obiger Literaturübersicht hervorgeht — die pharmakologischen Eigenschaften der Zichorie noch sehr ungenügend untersucht waren, sollte versucht werden, diese Eigenschaften auf Grund experimenteller Untersuchungen an Tier und Mensch näher zu bestimmen.

3. *Tierexperimentelle Untersuchungen.*

Für die experimentellen Arbeiten wurden folgende Versuchslösungen hergestellt:

1. Blätterpreßsaft.
   a) frisch und nicht eingedickt,
   b) in einer Eindickung von 1 : 4, isotonisch gemacht.
2. Zubereitungen aus der Wurzel.
   a) Dekokt: 1 Teil Wurzelmehl und 9 Teile Aqua destillata lege artis bereitet;
   b) alkoholischer Extrakt: 1 Teil Wurzelmehl wurde mit 9 Teilen Alkohol 48 Stunden lang mazeriert; nach Durchseihen des Extraktes und Abdampfen des Alkohols im Wasserbad wurde die gleiche Menge doppelt konzentrierte Ringerlösung bzw. physiologische Kochsalzlösung dem Extrakt zugesetzt.
   c) Fluid-Extrakt nach der Vorschrift des DAB 6.

A) *Toxizitätsversuche an Mäusen.*

Zur Prüfung der Toxizität von Blätterextrakten und Wurzeldekokten wurden jeweils vier Mäusen mit möglichst gleichen Gewichten die entsprechenden Mengen subkutan injiziert.

Blätterextrakt, konzentriert und isotonisch:

1. Tier — 17 g	0,5 ccm
2. Tier — 18 g	1,0 ccm
3. Tier — 18 g	1,5 ccm
4. Tier — 25 g	2,0 ccm

Wurzeldekokt:

1. Tier — 19 g	0,5 ccm
2. Tier — 19 g	1,0 ccm
3. Tier — 20 g	1,5 ccm
4. Tier — 23 g	2,0 ccm

Nach mehrtägigen Beobachtungen zeigten sich bei keinem Tier irgendwelche Ausfallserscheinungen trotz Anwendung dieser großen Dosen.

Kontrollversuche: Orientierende Vorversuche mit verdünnteren Lösungen verliefen ebenfalls negativ.

B) *Hämolyseversuche.*

Nach Zugabe von Blätter- und Wurzelextrakt in steigender Verdünnung von 1 : 10 bis 1 : 1000 konnte in keinem Falle Hämolyse beobachtet werden. Die Anwesenheit von Saponinen oder anderen hämolysierenden Substanzen ist demnach zu verneinen.

C) *Versuche am isolierten Gefäßsystem und am isolierten Froschherzen.*

Zur weiteren Prüfung des Zichorienextraktes dienten Versuche am Gefäßsystem und am isolierten Herzen von Fröschen.

Für die Prüfungen am Gefäßsystem wurde die Versuchsanordnung von L ä w e n - T r e n d e l e n b u r g gewählt. Hierbei zeigte es sich, daß nach Anwendung von 0,5 ccm Zichorien-Blätterextrakt eine Verminderung der Tropfenzahl auftrat (Fig. 1). Diese Wirkung setzte aber nicht sofort, sondern erst allmählich ein und war nach etwa zwei Minuten am stärksten ausgeprägt. Eine zweite Gabe von 0,5 ccm setzte die Tropfenzahl noch weiter herab.

Fig. 1.

Die genauen Zahlen dieses Versuches sind nachfolgend wiedergegeben:

	Tropfenzahl/min.
Bei Versuchsbeginn	15
0,5 ccm Blätterextrakt. Eintritt der Wirkung nach 60 Minuten. Nach 2 Minuten	5
5 Minuten später:	
0,5 ccm Blätterextrakt: Nach 2½ Minuten	1,2

Am Schluß des Versuches erfolgte nach einer Zugabe von 0,001 g Chelidonium hydrochloricum (30) ein weiteres Absinken der Tropfenzahl auf 0,7/Min. Auf diese Weise sollte geprüft werden, ob das Präparat noch auf pharmakologische Reize ansprach. Derartige Kontrollversuche wurden in jedem Falle, wo eine Verminderung der Tropfenzahl auftrat, vorgenommen.

Versuche mit Zichorienwurzeldekokten und -extrakten zeigten andere Ergebnisse. Nach Zugabe von Wurzelextrakt erfolgte eine Zunahme der Tropfenzahl.

	Tropfenzahl/min.
Bei Versuchsbeginn	15
1,0 ccm Wurzelextrakt	
Wirkung nach 28 Sekunden	30
nach weiteren 30 Sekunden	12
25 Sekunden später:	
1,0 ccm Wurzelextrakt	
Wirkung nach 24 Sekunden	20
Dauer dieser Wirkung: 35 Sekunden.	

Bei einem weiteren Versuch blieben zwei Einzelgaben von je 1,0 ccm Wurzeldekokt wirkungslos; erst eine hohe Dosis von 10,0 ccm Wurzeldekokt führte zu einer vermehrten Tropfenzahl.

Fig. 2.

	Tropfenzahl/min.
Bei Versuchsbeginn	10
1,0 ccm Wurzeldekokt nach 110 Sekunden:	10
1,0 ccm Wurzeldekokt nach weiteren 150 Sekunden:	10
10,0 ccm Wurzeldekokt	30 (Dauer 3 Min.)

Der Dekokt zeigte also nur eine geringe Wirkung auf die Gefäße.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß nach Zichorienblätterextrakt eine Gefäßverengerung und nach Zichorienwurzelextrakt und -dedokt eine Gefäßerweiterung erfolgen, wobei das Wurzeldekokt nur eine geringe Wirkung entfaltet.

4. *Herzversuche.*

Die Herzversuche wurden an isolierten Froschherzen von Rana esculenta nach der Methode von Führer (31) durchgeführt. Es handelte sich meistens um größere Tiere mit einem Durchschnittsgewicht von 100 g.

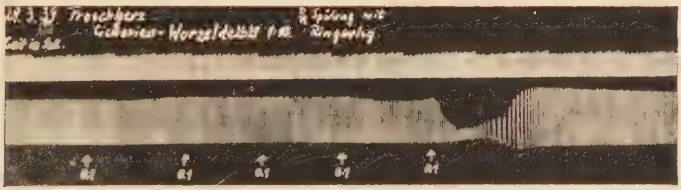

Fig. 3.

Bei einem an einem verhältnismäßig kleinen Herzen eines etwa 100 g schweren Wasserfrosches vorgenommenen Versuch wurde Zichorienwurzeldekokt geprüft. Die Ventrikelausschläge gingen

nach 4 × 0,1 ccm etwas zurück; nach einer weiteren Gabe von 0,1 ccm sanken die Ausschläge von 11,5 mm auf 2,4 mm herab (Fig. 3). Kurze Zeit danach erholte sich jedoch die Herztätigkeit wieder, wobei eine vorübergehende Bradykardie auftrat. Jetzt er-

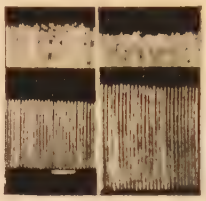

Fig. 4.

reichten die Ventrikelausschläge eine Höhe von 13,5 mm, die im weiteren Verlauf des Versuches bis auf 17,5 mm gestiegen waren. Ein Vergleich zweier Ausschnitte der Kurve vom Versuchsanfang und -ende zeigt deutlich diesen Unterschied (Fig. 4). Auffallend bei diesem Versuch ist, daß die vergrößerten Ventrikelausschläge erst dann einsetzten, wenn kurz vorher eine toxische Wirkung des Wurzeldekoktes erfolgt war. Toxische Dosen von 1,0 ccm bewirkten einen Herzstillstand mit großem, dunkelrot gefärbten und prall gefüllten Ventrikel (Diastole). Diese Versuchsergebnisse konnten mehrfach eindeutig erhalten werden.

Demgegenüber verliefen Versuche mit Zichorienblätterpreßsäften folgendermaßen: nach 0,1 ccm erfolgte eine geringe Erhöhung der Ventrikelausschläge, die bei weiteren Zugaben von je 0,1 ccm noch etwas zunahmen: von 7,9 mm auf 8,9 mm. Nach insgesamt 3 × 0,1 ccm wurde die Herzarbeit langsamer (von 40/min. auf 24/min.) und z. T. auch unregelmäßig. Die nachfolgende Ringerspülung hatte eine weitere, wenn auch geringfügige Erhöhung der Ausschläge auf 9,4 mm zur Folge, die Bradykardie aber blieb.

Bei stärkeren Schädigungen des Herzens mußten meistens mehrere Ringerspülungen vorgenommen werden, um den ursprünglichen Tonus wieder zu erhalten. Nach einer hohen Gabe von 1,0 ccm setzte die Herzarbeit aus, wobei der Ventrikel klein und blaß war (Systole) (Fig. 5). Auch diese Versuche konnten mehrfach eindeutig reproduziert werden. Die Gegenüberstellung der Versuche mit Blätterpreßsäften / Blätterextrakten und mit Wurzelextrakten bzw. Dekokten ergibt folgendes: die Toxizität der

Blätterpreßsäfte ist wesentlich größer als die der Wurzelextrakte. Toxische Dosen von Blätterpreßsaft bewirken Herzstillstand in

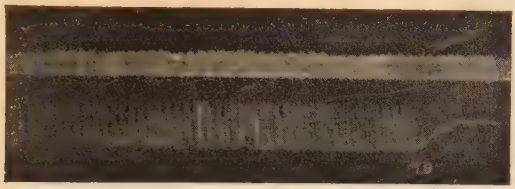

Fig. 5.

Systole, vom Wurzelextrakt in Diastole. Die Steigerung der Ausschläge war bei den Wurzelextrakten größer als bei den Blätterpreßsäften und erfolgte besonders deutlich nach einer vorhergehenden Schädigung des Herzmuskels.

D) *Versuche an glattmuskeligen Organen (Darm und Uterus).*

Diese Versuche wurden an Dünndarm- und Uterusstücken von Mäusen und Ratten vorgenommen. Das betreffende Organstück befand sich dabei in körperwarmer Warmblüter-Ringerlösung. Zwecks Ausschaltung von Temperaturreizen bei Spülungen war eine Anordnung getroffen worden, bei der die zum Spülen benötigte Ringerlösung im gleichen Wasserbad, in der sich auch der Versuchstrog mit dem Organstück befand, vorgewärmt wurde. Die Wirkung der Zichorie auf den Darm war in der Literatur teils als eine lähmende, teils als eine erregende beschrieben worden; es war nun möglich, daß diese

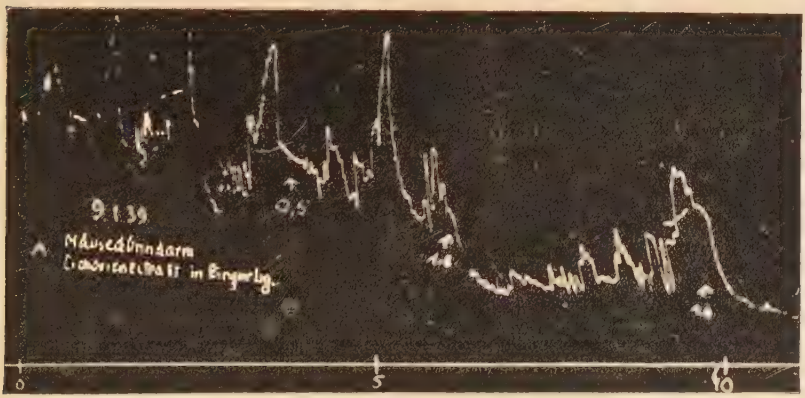

Fig. 6.

entgegengesetzten Darmwirkungen — ähnlich wie am Herzen und am Gefäßsystem — von Blätterextrakten bzw. von Wurzelextrakten herrührten. Es konnten jedoch bei keinem Versuch Unterschiede in der Wirksamkeit der Blätter und Wurzeln nachgewiesen werden.

Fig. 6 zeigt das Ergebnis eines Versuchs am Mäusedünndarm; wie auch in allen anderen Versuchen stammte dieses Darmstück vom oberen Teil des Jejunums. Bei Zugabe von 0,5 ccm Zichorienblätterextrakt in 100 ccm Ringerlösung war zunächst keine Wirkung festzustellen, erst nach weiterer Zugabe von 1,0 ccm hörten plötzlich die Darmbewegungen auf (Erschlaffung). Die nächste Gabe führte

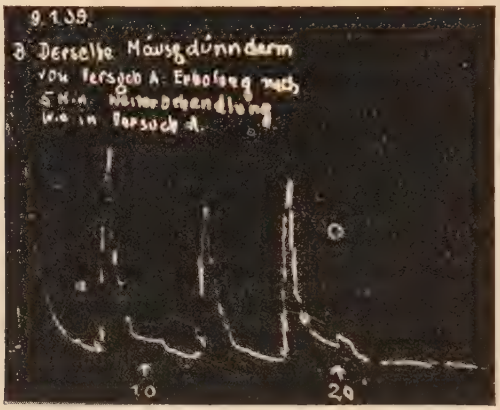

Fig. 6a.

schließlich zur vollständigen Erschlaffung des Darmes. Das Darmstück blieb zunächst fünf Minuten lang in dieser 1½%igen Zichorienlösung; während dieser Zeit erholte es sich wieder vollständig. Weitere Zugaben von Zichorienextrakt führten dann zu endgültigem Stillstand der Darmperistaltik (Fig. 6a). Das gleiche ist auch an der in Fig. 7 wiedergegebenen Versuchskurve zu sehen.

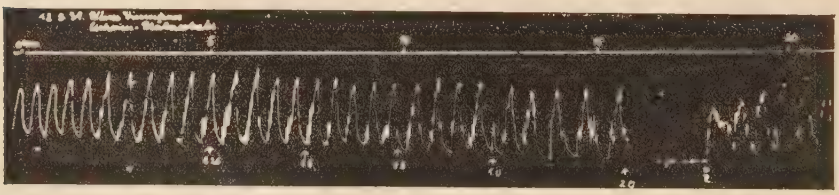

Fig. 7.

Die ansteigenden Zugaben von Blätterpreßsäften sollen die toxische Wirkung auf den Darm zeigen. Während die ersten vier Gaben von 0,25 ccm bis 1,0 ccm auf 100 ccm Ringerlösung nur zu einer geringfügigen Tonusabnahme führten, erfolgte nach weiteren 2,0 ccm eine Lähmung des Darmes, die durch Ringerspülung beseitigt werden konnte; danach arbeitete das Darmstück wieder unverändert weiter.

Jedoch erfolgte nicht immer nach Zusatz von Zichorienpreßsäften eine sofortige Darmerschlaffung, wie folgender Versuch zeigt: nach 1,0 ccm Zichorien-Blätterpreßsaft werden die Ausschläge erheblich größer. Die regelmäßigen Bewegungen des Darmstückes werden klein, ungeordnet und schnell (Pendelbewegungen), erst dann erfolgte eine Tonuserschlaffung mit vollständiger Lähmung (Fig. 8). Dieser Lähmung ging also eine Erregung voraus.

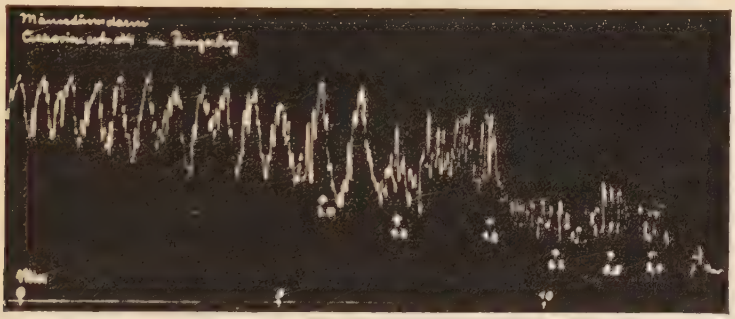

Fig. 8.

Wenn die Zichorienwurzelextrakte in nicht so großen Einzelgaben und nicht so häufig zugegeben wurden, so erfolgte keine Lähmung, sondern eine Erregung, wie nachfolgender Versuch zeigt. Nach Zugabe von Wurzelextrakt in Einzeldosen von 0,5 ccm kommt es zunächst zu einer vorübergehenden Erregung des Darmstückes, die sich in vermehrten zwischenperistaltischen Ausschlägen in der 18. bis 26. Minute äußert. Danach erfolgen die Bewegungen fast doppelt so schnell, aber viel gleichmäßiger als am Anfang. Es wird dann dem gleichen Darmstück noch Blätterextrakt zugegeben. Das Ergebnis ist eine geringe Tonusabnahme des Darmstückes und eine vermehrte Erregung, besonders nach der 45. Minute. Andere Darmstücke reagierten in der Weise, daß der Erschlaffung eine Tonuszunahme voranging.

Zusammenfassend kann somit gesagt werden, daß die Zichorie, sowohl Blätter- wie Wurzelextrakte, bei kleinen Gaben eine Darmerregung, in größeren Gaben eine Darmerschlaffung hervorrief.

Ferner wurden noch Versuche am isolierten Uterus von Mäusen und Ratten vorgenommen. Hierbei reagierte der nichtschwangere Uterus entsprechend der Größe der einzelnen Gaben von Blätter- und Wurzelextrakten mit einer Lähmung (Fig. 9).

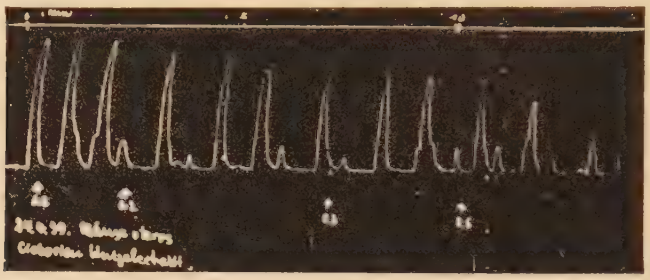

Fig. 9.

In vielen Versuchen mußten jedoch sehr große Mengen von Zichorienextrakten zugegeben werden, ehe eine Lähmung eintrat. Wurde dann mit Ringerlösung gespült, so arbeitete der Uterus wieder wie zuvor.

Der schwangere Uterus erwies sich als sehr unempfindlich gegen Zichorie. Selbst in einer fast 20%igen Zichorienextraktlösung war kaum eine Wirkung zu beobachten, wenn auch die Ausschläge allmählich langsamer und nicht mehr so groß waren wie zu Anfang des Versuches. Die Schwangerschaft des Uterus, mit dem der in Fig. 10

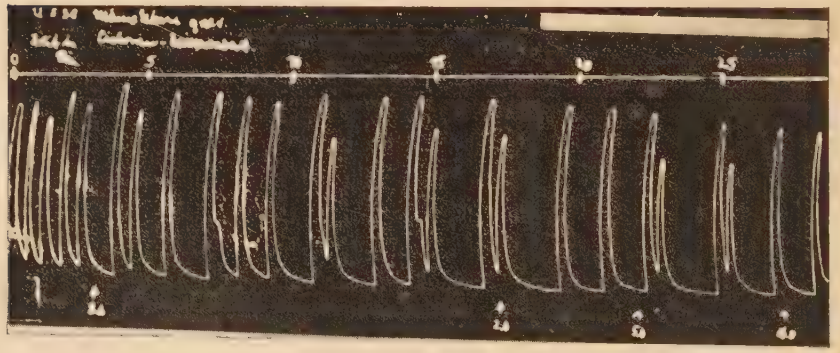

Fig. 10.

wiedergegebene Versuch ausgeführt wurde, bestand schätzungsweise seit acht bis zehn Tagen.

Die Unempfindlichkeit des schwangeren Uterus konnte mehrfach auch in anderen Stadien der Schwangerschaft gegenüber den Zubereitungen aus Zichorienblättern und -wurzeln im Gegensatz zum nichtschwangeren Uterus beobachtet werden.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die Zichorienextrakte aus Blättern und Wurzeln am nichtschwangeren Uterus eine Lähmung bewirken, auf den schwangeren Uterus jedoch kaum einen Einfluß haben.

D. *Versuche über die Beeinflussung des Blutzuckers.*

Die Blutzuckerbestimmungen wurden an nüchternen Kaninchen, die zwölf Stunden lang gehungert hatten, mit Extrakten aus Blättern und Wurzeln der Zichorie vorgenommen. Im Mittel ergaben sich in je drei Kontrollversuchen Blutzuckersenkungen von je 15 bis 20% (Fig. 11).

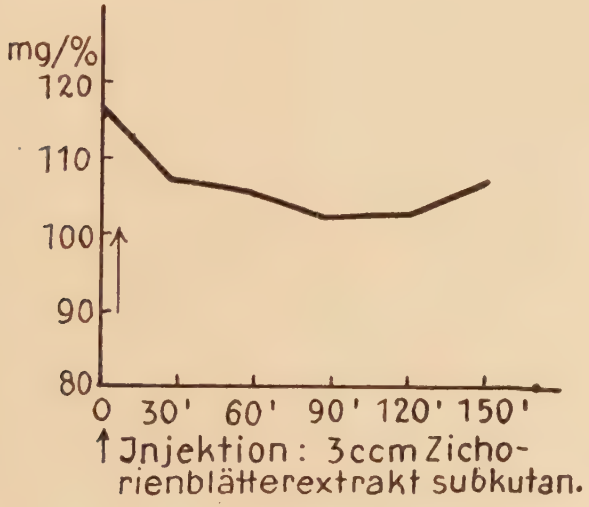

Fig. 11.

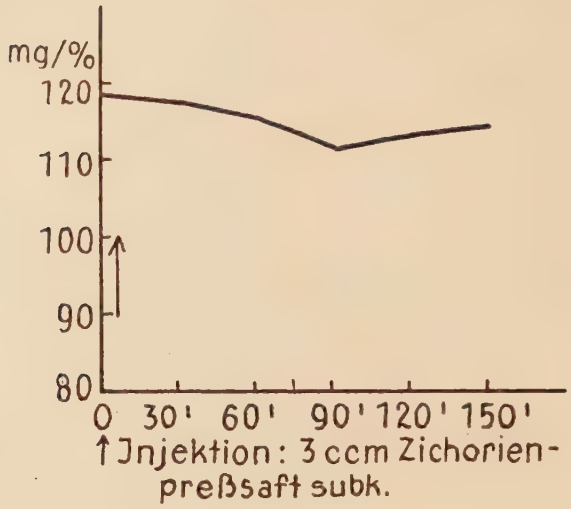

Fig. 11a.

4. *Versuche an gesunden und kranken Menschen.*

A. Eigenversuche.

1. Blutzucker.

Nach den Ergebnissen der Versuche über die Blutzuckerwirkung der Zichorienextrakte sollte zunächst festgestellt werden, ob diese Blutzuckersenkung auch am nüchternen, gesunden Menschen zu beobachten war.

Nach Bestimmung des Normal-Blutzuckerwertes (Methode Bang) wurden 40 ccm frischer Blätterpreßsaft getrunken und alle Viertelstunde eine Blutentnahme vorgenommen (siehe Tabelle).

Zeit	mg/%
8^{30}	115 (Normalwert)
8^{32}	40 ccm Zichorienblätterpreßsaft
8^{45}	110
9^{00}	104
9^{15}	100
9^{30}	97
9^{45}	95

Der Blutzuckergehalt war demnach auch hier in 1¼ Stunden um 20 mg/% gesunken (Fig. 11 b).

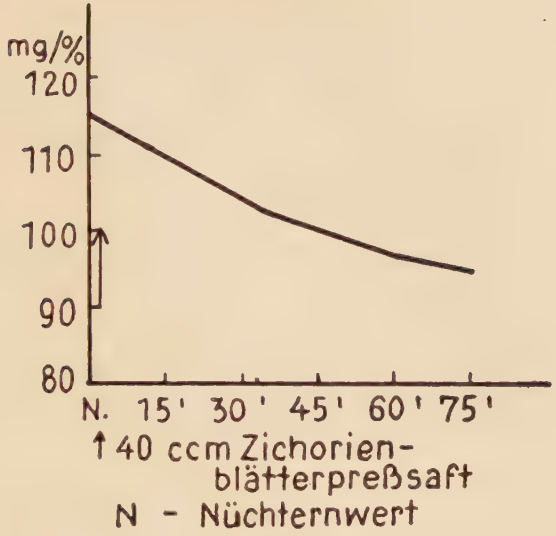

Fig. 11b.

2. Diurese.

In diesem Zusammenhang interessierte auch die Frage, ob etwa die Harnausscheidung durch Zichorienextrakte beeinflußt werden konnte und ob eine Zuckerausscheidung im Urin festzustellen war.

Bei den Diureseversuchen wurden zunächst im Leerversuch die Trink- und Harnmengen innerhalb von 24 Stunden bestimmt, weiterhin darauf geachtet, daß die Nahrung während der Versuchszeit möglichst gleichartig blieb, um Schwankungen der Flüssigkeitszufuhr auszuschalten. Nach Einnnahme von 40 ccm Zichorienblättersaft wurden folgende Ergebnisse gefunden:

	Flüssigkeitsmenge	Harnmenge
14. 1.	1080	860 (80%)
	40 ccm Blätterpreßsaft	
15. 1.	1180	930 (79%)
16. 1.	1110	1185 (107%)
17. 1.	1135	1380 (121%)
18. 1.	1120	1200 (107%)

Die graphische Darstellung (Fig. 12) zeigt eine gewisse diuretische Wirkung der Zichorie. Auffallend ist, daß die Vermehrung der Harnmenge erst nach 24 Stunden auftrat.

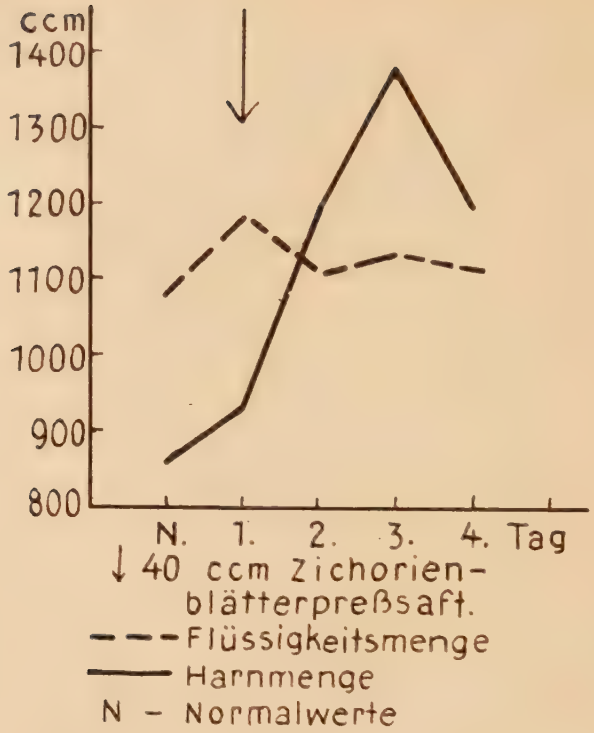

Fig. 12.

Zuckerausscheidung im Urin konnte in keinem Falle festgestellt werden.

Diese Selbstversuche ergaben, daß der gesunde Organismus eine Blutzuckersenkung sowie eine geringe Diurese zeigte. Andere Wirkungen konnten nicht beobachtet werden, insbesondere keine toxischen Nebenwirkungen. Selbstverständlich gestatten die Zahlen noch kein allgemein gültiges Urteil; sie besagen jedoch immerhin, daß die Zichorie eine gewisse Wirkung auf den Blutzuckerwert und auf den Wasserhaushalt entfaltet.

B. *Versuche an kranken Menschen.*

Nachdem durch die Tierversuche und die Eigenversuche die Unschädlichkeit des Preßsaftes festgestellt worden war, wurde an zehn Patienten mit chronischen Magen- und Gallenleiden (Cholecystopathie, Cholecystitis chronica, Cholelithiasis, Gastritis) der

Zichorienpreßsaft in einer Dosierung von zweimal 20 Tropfen in Wasser früh und abends verabreicht. Die Behandlung dauerte in einzelnen Fällen zwischen zwei und vier Wochen. Während dieser Zeit wurde außer der Diät von jeglicher medikamentösen oder physikalischen Behandlung abgesehen. – Nachstehend soll zunächst eine Krankengeschichte wiedergegeben werden.

Krankengeschichte:

Frau A. W., jetzt 52 Jahre alt, seit 1926 wegen Sodbrennen, Magen- und Gallenbeschwerden in ärztlicher Behandlung. Dauernd Behandlung mit Belladonna, neutralisierenden Magenpulvern und dergl.

Zustand im wesentlichen unverändert. Klimakterium seit zwei Jahren.

Klagen: Schmerzen in der Gallengegend, Sodbrennen, zeitweilig Magenschmerzen.

Befund in den Jahren 1937 bis 1939: Mittelgroße kräftige Frau, etwas blaß, gelbliche Gesichtsfarbe. Schleimhäute gering durchblutet.

Cor und Pulmo: o. B.

RR.: 115/70 mm Hg.

Leib: Magen- und Gallengegend druckempfindlich, Leber nicht vergrößert, im übrigen o. B.

Untersuchungen März 1939:

Blut: Hb. 78%, Erythrozyten 3 980 000, Leukozyten 4800 F. I.: 0,99.
Differentialblutbild: Eos. 2, Stab. 3, Segm. 54, Ly. 36, Monoz. 5.
Senkung: 8 mm in der 1. Stunde, 20 mm in der 2. Stunde.

Stuhl: occultes Blut: ø
dünnbreiig, hellgelb, etwas Schleim.
Obst- und Gemüsereste, schlecht verdaut.

Magensaft: Menge 60 ccm, nicht abgesetzt, gut verdaut.
Kongo: + HCl: 20/51 mikroskop.: o. B.

Röntgenuntersuchung: schräg liegende Gallenblase entlang dem unteren Leberrrand, hypotonisch. Nach Fettmahlzeit Gallenblase kaum verkleinert. Keine Steine. Druckempfindlichkeit in der Gegend der Gallenblase. Hypertonie des Magens, Schleimhautfalten verdickt und geschlängelt, Zähnelung der großen Kurvatur. Duodenum auf gezielten Aufnahmen o. B.

Diagnose: Hypotonie und Gastritis, Cholecystopathie.

Im Herbst 1938 und Frühjahr 1939 Behandlung mit Belladonna und neutralisierenden Magenpulvern, Luizym und anderen Fermentpräparaten. Im Januar 1939 wegen heftiger Schmerzen in der Gallenblasengegend 15 Kurzwellenbestrahlungen ohne wesentliche Besserung.

Patientin erhält im März 1939 fortlaufend bis Herbst 1939 Zichorienpreßsaft, ist seit dieser Zeit beschwerdefrei und zeigt auch keine Druckschmerzhaftigkeit in der Gegend der Gallenblase und des Magens.

Aehnliche Beobachtungen wurden auch bei den anderen Patienten gemacht. Jedenfalls fühlten sich die Patienten während der Behandlungszeit ohne andere Medikamente beschwerdefrei.

Wenn auch diese Beobachtungen nach Art des Leidens nur tastende Vorversuche darstellen, sollen sie doch hier erwähnt werden, da sie in Uebereinstimmung mit den bisher in der Literatur festgelegten experimentellen und klinischen Beobachtungen stehen.

Der Geschmack der einzelnen Zubereitungen aus Zichorienblättern oder -wurzeln war immer von den charakteristischen Bitterstoffen bestimmt.

Der Blätterpreßsaft hat einen reichlich bitteren, wenn auch nicht unangenehmen Geschmack; der Wurzeldekokt und der alkoholische Wurzelextrakt schmecken und riechen bitter, während der Blätterpreßsaft einen angenehm aromatischen Geruch aufweist. Das aus Wurzelmehl gebackene Brot schmeckt zwar auch nach Zichorie, jedoch nicht so stark wie der Preßsaft; außerdem war, wenn man Zichorienbrot mit Aufstrich zusammen aß, der bittere Geschmack kaum noch wahrnehmbar.

Zum Schluß sollen noch einmal die Versuchsergebnisse, wie sie nach Anwendung von Zichorienblätter- und Zichorienwurzelzubereitungen auftraten, hier kurz aufgeführt werden:

1. Eine toxische Wirkung konnte an Mäusen, in Eigenversuchen und in klinischen Versuchen nicht festgestellt werden.
2. Saponine oder andere hämolysierende Substanzen wurden nicht gefunden.
3. Am Gefäßsystem erfolgte nach Zichorienblätterextrakt eine Gefäßverengerung, nach Zichorienwurzelextrakt und -dekokt eine Gefäßerweiterung; Wurzeldekokt hatte nur eine geringe Wirkung.
4. Toxische Gaben von Blätterpreßsaft führten zum Herzstillstand in Systole, von Wurzelextrakt zum Herzstillstand in Diastole. Charakteristisch für den Blätterpreßsaft war die Schädigung des Herzmuskels nach kleinen Gaben, während nach Anwendung von Wurzelextrakt und -dekokt eine deutliche Tonuszunahme des Herzmuskels auftrat.

5. Am Darm führten alle Zichorienzubereitungen nach kleinen Gaben zur Erregung, nach großen zur Lähmung.
6. Der nichtschwangere Uterus wurde durch Blätter- und Wurzelextrakt gelähmt. Auffallend war die große Unempfindlichkeit des nichtschwangeren Uterus gegenüber der Einwirkung von Zichorienzubereitungen, in besonders hohem Maße aber die des schwangeren Uterus.
7. Die gegensätzlichen Wirkungen von Zichorienblätterpreßsaft und Zichorienwurzelextrakten bzw. -dekokten, wie sie am Gefäßsystem und am Herzen eintraten, waren an den glattmuskeligen Organen nicht zu beobachten.
8. Der Blutzucker sank im Mittel um 15—20% bei Versuchen an Kaninchen und bei Eigenversuchen.
9. Eigenversuche zeigten eine geringe diuretische Wirkung des Zichorienblätterpreßsaftes.
10. In klinischen Versuchen konnte nach Anwendung von Blätterpreßsaft bei Magen- und Gallenerkrankungen eine weitgehende Besserung, in einigen Fällen sogar Beschwerdefreiheit erzielt werden.

Alle diese Versuchsergebnisse zeigen eine Uebereinstimmung mit den in der Literatur geschilderten Beobachtungen.

Hervorzuheben sind die Unschädlichkeit der Zichorie, ihre Wirkungen bei Magen- und Gallenerkrankungen und ihr Einfluß auf die Blutzuckersenkung. Es wäre daher zu wünschen, daß der Zichorie als Arzneipflanze eine größere Beachtung als bisher geschenkt werden würde.

Für die Anregung und Förderung dieser Arbeit spreche ich Herrn Stabsarzt Doz. Dr. Hans Seel hiermit meinen besonderen Dank aus.

Literatur.

1. zit. nach Madaus: Lehrbuch der biologischen Heilpflanzen, Verlag Georg Thieme, 1938.
2. zit. nach Flamm-Kroeber-Seel: Pharmakodynamik deutscher Heilpflanzen, Hippokrates-Verlag, 1940 (z. Zt. im Druck).
3. l. c. (1)
4. Grabe-Heide: Ueber die galletreibende Wirkung von Cichorium intybus L. (Klinische Wochenschrift, 1935 I, 22).
5. zit. nach Ripperger: Grundlagen der praktischen Pflanzenheilkunde, Hippokrates-Verlag, 1937.
6. zit. nach Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Verlag J. Springer, 1938, Bd. 1.
7. l. c. (2).
8. l. c. (2).
9. l. c. (2).
10. Wehmer: Die Pflanzenstoffe, Verlag Fischer, Jena, 1929—35.
11. l. c. (6). Vergl. auch Kosch: Handbuch der deutschen Arzneipflanzen, Verlag J. Springer, 1939.
12. Moeller-Thoms: Real-Enzyklopädie der gesamten Pharmazie, 1904 III, 712.
13. Grafe: Naturwissenschaft 1913 I, 786—791.
14. Grafe-Vouk: Biochemische Zeitschrift, 1913, 56. 249—257.
15. Balzli, Hans: Inulingemüse. Verlag Albert Müller.
16. Wasicky: Physiopharmakognosie, Verlag Carl Fromme, 1932, 557.
17. zit. nach Oppenheimer: Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere, 1924 I, 983—987.
18. l. c. (16).
19. Pringsheim-Aronowsky: Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 55 II (1923), 1414—1420.
20. l. c. (17).
21. l. c. (16).
22. zit. nach Abderhalden: Biochemisches Handbuch, Bd. II, S. 184 ff.
23. l. c. (17).
24. l. c. (22).
25. l. c. (13).
26. l. c. (22).
27. l. c. (17).
28. Mark-Schnorf: Archiv für die gesamte Physiologie, 85, 143—148 versammlung in Hamburg 1876.
29. l. c. (22) siehe auch v. Mehring: Tageblatt der 49. Naturforscherversammlung in Hamburg 1876.
30. Seel-Stieda-Peplau: Pharmakologische und klinische Untersuchungen deutscher Arzneipflanzen: IV. Chelidonium majus.
31. Führer, Hermann: Nachweis und Bestimmung von Giften auf pharmakologischem Wege, Verlag Urban u. Schwarzenberg, 1911.

Lebenslauf.

Ich, Helmut Joachim Robert Ploese, wurde am 8. November 1913 zu Charlottenburg als Sohn des Stadtoberarchitekten Robert Ploese und seiner Ehefrau Emma geb. Grunow, geboren. Nach Besuch des staatlichen Kaiserin-Augusta-Gymnasiums in Charlottenburg, welches ich nach bestandener Reifeprüfung 1934 verließ, war ich 1934 ein halbes Jahr lang im Arbeitsdienst. Oktober 1934 begann ich an der Universität Berlin das medizinische Studium, das ich 1939 mit dem medizinischen Staatsexamen, wegen Einberufung zum Militär nur zum Teil absolviert, beendete. Im September 1939 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Nach einer Militärübung von acht Wochen im Jahre 1937, gehöre ich seit dem 28. August 1939 dem Militär an und bin dort zur Zeit Unterarzt.

Im November 1933 trat ich der Marine-SA bei und ließ mich im Februar 1938 zur HJ als Oberfeldscher überweisen. Seit Mai 1937 bin ich Mitglied der NSDAP.